AUS DER PATHOLOGISCHEN ANSTALT DER UNIVERSITÄT BASEL
VORSTEHER: PROF. DR. R. RÖSSLE
AUSGEFÜHRT MIT UNTERSTÜTZUNG DER „ROCHE"-STUDIEN-STIFTUNG

DIE HISTOGENESE DES UTERUSWACHSTUMS VON RATTE UND MAUS

UNTER DER WIRKUNG VON OVARIAL- UND HYPOPHYSENVORDERLAPPENHORMON IM VERGLEICH MIT DERJENIGEN WÄHREND DER SCHWANGERSCHAFT

INAUGURAL-DISSERTATION

ZUR

ERLANGUNG DER DOKTORWÜRDE

DER

MEDIZINISCHEN FAKULTÄT

DER

UNIVERSITÄT BASEL

VORGELEGT VON

GEORGES GANDER
AUS LA CHAUX-DE-FONDS (KT. NEUCHÂTEL)

VERLAGSBUCHHANDLUNG JULIUS SPRINGER IN BERLIN. 1930

Von der medizinischen Fakultät Basel genehmigt auf Antrag von Professor Dr. *Robert Rössle*

Tag der Promotion: 28. November 1929

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Sonderdruck aus: „Zeitschrift für die ges. experimentelle Medizin"
Bd. 72, Heft 1/2.

Die Histogenese des Uteruswachstums von Ratte und Maus unter der Wirkung von Ovarial- und Hypophysenvorderlappenhormon im Vergleich mit derjenigen während der Schwangerschaft.

Inhaltsverzeichnis.

Seite

I. Einleitung 44
II. Versuchsmaterial und Versuchsanordnung 47
III. Versuche 48
IV. Die Größe der Muskelzelle des nichtschwangeren und des schwangeren Uterus von Mensch, Ratte und Maus 51
V. Die Histologie der durch Ovarialhormon vergrößerten Gebärmutter. . 53
VI. Die Histologie der durch Hypophysenvorderlappenhormon vergrößerten Gebärmutter 57
VII. Über eine Zellinfiltration der Uteruswand der Ratte unter der Wirkung von Ovarialhormon 62
VIII. Zusammenfassung 63
IX. Literatur 64

I. Einleitung.

Die Vergrößerung der menschlichen Gebärmutter während der Schwangerschaft ist von mehreren Forschern eingehend studiert worden. Ihre Ergebnisse seien kurz zusammengefaßt:

Das starke Wachstum, welches der Uterus in der Schwangerschaft zeigt, spielt sich durchaus nicht gleichmäßig ab. Das wichtigste ist eine ungeheure Massenzunahme, die auf einer Vergrößerung der glatten Muskelfasern beruht (Hypertrophie des Myometriums). Wie weit eine Neubildung von Muskelzellen (Hyperplasie) stattfindet, ist nicht ganz sicher festgestellt. Man nimmt meistens für die ersten Schwangerschaftsmonate, etwa bis zur 20. Woche, eine solche an, während sie von da ab jedenfalls nicht mehr nachweisbar ist. Die einzelne Muskelfaser vergrößert sich durchschnittlich um etwa das zehnfache ihrer Länge und das vierfache ihrer Breite. Durch diese Veränderungen wird es bedingt, daß die Uteruswand sich etwa bis zur 20. Woche ständig verdickt. Sie erreicht etwa in der 16.—18. Woche eine

Dicke von $2^1/_2$ cm *(Ahlfeld)*. Jedoch ist die Uteruswand nicht überall gleichmäßig verstärkt. Ihre größte Stärke erreicht sie in der vorderen und hinteren Wand, während im Fundus und an den Seitenkanten die Dicke weit geringer ist. Etwa von der 18. Woche an hält die Hypertrophie der Muskelfasern nicht mehr mit der Vergrößerung des Uterus Schritt, so daß sich die Uteruswand am Ende der Schwangerschaft bis auf etwa $^1/_2$—1 cm Dicke wieder verjüngt. Diese Verdünnung der Wand ist aber nur relativ, absolut erreicht der Uterus seine größten Maße erst mit dem Ende der Schwangerschaft. Sein Gewicht beträgt dann etwa 1 kg, während das normale Gewicht des virginellen Uterus nur etwa 40—50 g ausmacht.

Wenn nun auch das hauptsächliche Material für die Vergrößerung des Uterus durch die Hypertrophie und teilweise Neubildung von Muskelfasern geliefert wird, so sind die anderen Wandbestandteile nicht unbeteiligt. Das Bindegewebe hypertrophiert ebenfalls, wird reichlicher von Flüssigkeit durchsetzt und wird auch durch Neubildung von Fibrillen und durch Einlagerung von weißen Blutelementen verschiedener Art verbreitert. Die Scheidenwand zeigt ebenfalls eine starke Hypertrophie ihrer Muskeln und bindgewebigen Bestandteile, ebenso eine seröse Durchtränkung und eine vor allen Dingen venöse Hyperämie.

Wenn wir für die Laboratoriumstiere ähnliche Angaben suchen, finden wir recht wenig. Die Veränderungen der Gebärmutter der höheren Wirbeltiere sind allerdings genau untersucht worden, Angaben über diese Vorgänge bei dem Kaninchen, der Ratte und der Maus, finden sich hingegen meistens nur im Zusammenhang mit anderen Fragen, meist innersekretorischer Art. *Helme* hat eine Arbeit über die Rückbildungsprozesse der Uterusmuskulatur am Kaninchen mit genauer Beschreibung des Verhaltens der glatten Muskelzellen und ihrer Veränderungen veröffentlicht; er kam zu ähnlichen Schlüssen, wie sie, zum Teil, jetzt für den Menschen gelten. Über die normale Anatomie des Geschlechtsapparates der Maus existiert eine im *Halban-Seitz*schen Handbuch zitierte Arbeit von *Powierka*; *Blotevogel* führte eine genaue Untersuchung des Ganglion cervicale Uteri der Maus im besonderen über das Verhältnis der Zahl zwischen sympathischen und chromaffinen Zellen während des Brunstzyklus aus; andere Arbeiten über dieses Gebiet sind sehr spärlich.

Neuerdings sind, durch die Arbeiten von *Stockart* und *Papanicolaou, Long* und *Evans, Allen* und *Doisy* und *Johnston* angeregt, denen wir eine zweckmäßige Methode zur Prüfung des Brunsthormones verdanken, die durch Ovarialhormongaben erzeugten Veränderungen der Genitalorgane der Ratte und der Maus von manchen Autoren studiert und beschrieben worden. *Allen* und *Doisy* machten ihre ursprünglichen Versuche an der kastrierten Ratte, haben aber die gleichen Erscheinungen auch schon bei Mäusen feststellen können. Erst *Zondek, Loewe* und *Laqueur* gingen dann systematisch zur Prüfung von Ovarialextrakten an Mäusen über. Neben den bekannten Östrusveränderungen des Scheidensekretes und der Scheidenwand findet sich eine auffallende Hyperämie des Genitaltraktus und eine starke Vergrößerung der Gebärmutter, besonders ein Dickenwachstum. Die Östrusveränderungen des Scheidensekretes, die Technik der Vaginalabstriche und die Literaturangaben sind in einer neueren Arbeit von *M. A. Gsell-Busse* ausführlich beschrieben, bezüglich Einzelheiten sei auf diese Arbeit hingewiesen.

Neuere Arbeiten von *Long* und *Evans, P. E.* und *I. P. Smith, Zondek* und *Aschheim, Brouha* und *Simonnet* über die Hypophyse und besonders

über den Hypophysenvorderlappen, haben gezeigt, daß Implantation der Pars anterior der Hypophyse an Ratten die typischen Östrusveränderungen hervorruft. Die gleichen Erscheinungen sind von den oben erwähnten Autoren und anderen durch Injektion verschiedener Extrakte des Vorderlappens an jungen infantilen Mäusen und Ratten erzielt worden. Der durch Hypophysenvorderlappenhormon erzeugte Östruszyklus ist mit dem durch Ovarialstoff hervorgerufenen vollkommen identisch; er beruht nur auf einer Mobilisierung dieses letzteren Stoffes durch das Hormon der Hypophyse. Neben den Veränderungen des Scheidensekretes sind noch wichtigere Erscheinungen an der *Gebärmutter* und an den *Ovarien* zu beobachten: *eine rasche Vergrößerung der Uterushörner, eine starke Hyperämie des Genitaltraktus, eine deutliche Vergrößerung der Ovarien mit sichtbar vergrößerten Follikeln und Blutungen in die Follikelhöhlen (sog. Blutpunkte).* Nach der Entdeckung *Aschheims*, daß im Laufe der Schwangerschaft große Hypophysen- und Ovarialhormonmengen im Blute von Schwangeren kreisen und durch den Harn ausgeschieden werden, konnten die obenerwähnten Erscheinungen durch die beiden Autoren *Zondek* und *Aschheim* zu ihrer wichtigen biologischen Schwangerschaftsdiagnose verwertet werden. Wie diese Arbeiten beschrieben, bestehen die typischen Wirkungen des Hypophysenvorderlappenhormones an der infantilen Maus in der *Follikelblutung* und in der *Luteinisation der Follikelzellen.* Alle anderen Erscheinungen sind für dieses Hormon nicht spezifisch und beruhen nur auf der Mobilisierung des Ovarialhormons; dies ist leicht am Versuche mit kastrierten Tieren zu zeigen: Injektion von Hypophysenvorderlappenhormon am kastrierten Tier hat keine Vergrößerung des Uterus zur Folge.

Der Versuch von *Zondek* und *Aschheim* mittels Schwangerenharn im Anfang der Gravidität (ein solcher Harn enthält nach *Aschheim* mehrere 1000 ME. [1] [Mäuseeinheiten] Hypophysenvorderlappenhormon pro Liter) eine Hypertrophie der Gebärmutter (ohne Schwangerschaft) künstlich zu erzeugen, gab die Möglichkeit in die Hand, die im einzelnen noch unbekannten Vorgänge des Uteruswachstums unter dem Einfluß der Hormone zu untersuchen. Wenn auch vielleicht die Vorgänge im graviden Uterus unter dem Einfluß der zunehmenden Spannung durch das wachsende Ei noch etwas andere sind, so lohnte es sich doch, die bisher etwas stiefmütterlich behandelte Frage der mikroskopischen Wachstumsvorgänge an der Gebärmutter von neuem in Angriff zu nehmen. Zumal

[1] ME. ist diejenige Menge von Hypophysenvorderlappenhormon, die imstande ist, bei der infantilen, 6—8 g schweren, weißen Maus, auf 6 Portionen verteilt, 100 Stunden nach Beginn der Hormonzufuhr auszulösen: nicht nur eine Vergrößerung und Reifung des Follikels, Mobilisierung des Ovarialhormons und dadurch sekundäre Brunstauslösung (Vergrößerung des Uterus, Sekretfüllung, Aufbau der Scheide, Schollenstadium = Allentest), sondern auch Erzeugung von Blutpunkten in Ovarien, sowie Bildung von Corpora atretica. Es genügt die Feststellung von einem Blutpunkt oder eines Corpus atreticum *(Zondek* und *Aschheim).*

hier der theoretisch bedeutsame Fall eines faßbaren rein harmazonisch ausgelösten Organwachstums vorliegt, wie es sonst nur an der Milchdrüse bei Schwangerschaft vorkommt. Ich folgte daher einer entsprechenden Anregung von Prof. *Rößle* und stellte Untersuchungen über die *Histogenese des Uteruswachstums* bei Ratten und Mäusen an. Durch Einspritzung verschiedener künstlich hergestellter Extrakte aus Ovarien einerseits und Schwangerenharn andererseits ist es uns gelungen, die von den Autoren beschriebenen Veränderungen zu erzielen und histologisch zu untersuchen. Die Versuche sind uns alle einwandfrei positiv ausgefallen, und wir können alle von den Autoren beschriebenen Erscheinungen nur bestätigen. Dies nebenbei. Wir legten Wert darauf, verschiedene Stadien des Wachstums zu bekommen und möglichst rasch zu fixieren. So wurden unsere Versuche mit verschiedenen Dosen und wechselnder Versuchsdauer, ebenso mit verschieden großen Tieren angestellt. Es sei in den folgenden Kapiteln über die Technik und die Versuche eingehend Bericht erstattet.

II. Versuchsmaterial und Versuchsanordnung.

Der Technik der Schwangerschaftsdiagnose *Aschheims* und *Zondeks* folgend, habe ich meine ersten Versuche an jungen infantilen weißen *Mäusen* durchgeführt. Wegen der Kleinheit der zu untersuchenden Objekte und der Schwierigkeit der Beurteilung des histologischen Bildes, habe ich meine weitere Versuche an infantilen weißen *Ratten* angestellt.

Die *Zahl* der zum Versuch verwendeten Tiere, war gewöhnlich 3 für jede Kategorie. Kontrollen in gleicher Zahl sind immer beigelegt worden.

Das *Gewicht* der Versuchstiere schwankte für die Maus zwischen 7—10 g; für die Ratte zwischen 40—70 g.

Als hormonhaltige *Injektionsflüssigkeit* wurden von uns einerseits Harn von schwangeren Frauen im Beginn der Gravidität, und ein wasserlöslicher Hypophysenvorderlappenextrakt, andererseits Ovarialextrakte von verschiedener chemischer Zusammensetzung und Zubereitung verwendet.

Die *Einspritzungen* wurden unter die Bauchhaut, alternierend rechts und links vorgenommen. Über die injizierten Mengen und die Zahl der Injektionen ist im Kapitel Versuche für jeden Fall eingehend berichtet.

Nach Beendigung der Versuche wurden die Tiere durch Chloroformnarkose getötet, die lebenswarmen Uteri, Ovarien und Scheiden herauspräpariert und in *Bouinscher Lösung* fixiert. Wir haben nach manchen Versuchen mit 10% Formollösung, *Orth*schem Gemisch und anderen Fixierungsmitteln diese Lösung, die rasch fixiert und klare, deutliche histologische Bilder gibt, zur Fixation vorgezogen. Die übrigen Organe wurden noch in toto in *Orth*schem Gemisch fixiert, um eventuell weitere Untersuchungen zu gestatten.

Nach guter Fixierung und 24stündigem Auswaschen unter Wasser wurden die zu untersuchenden Stücke in *Paraffin eingebettet*. Nur das eine Ovar wurde so behandelt, während das andere in Gefrierschnitte zerlegt, zur Beobachtung der Luteinisationsvorgänge der Follikelzellen diente.

Die gewählte *Schnittdicke* betrug für die Gefrierschnitte 8—10 μ, für die Paraffinschnitte nicht mehr wie 5 μ . 3 μ dicke Schnitte waren fast immer erforderlich, um, wegen der Kleinheit des Objektes, klare, durchsichtige Bilder zu erzielen.

Die angewendeten Färbungen waren immer Hämalaun-Eosin, die *Heidenhain*sche Modifikation der Maloryfärbung und *van Gieson*; nebenbei wurde die *Masson*sche

Färbung angewendet. Die Blutabstriche wurden nach *Romanowsky-Giemsa* (Azur-Eosin Giemsa) gefärbt. Der Nachteil der schlechteren Färbbarkeit der nach *Bouin* fixierten Stücke läßt sich durch ein gründliches, bis 12stündiges Auswaschen der Schnitte nach dem Entparaffinieren vollständig aufheben. Die Gefrierschnitte wurden mit Sudan III — Hämalaun gefärbt.

Alle *Muskelmessungen* wurden nach dem Beispiel *Stieves* an Schnitten ausgeführt, die nach der „Azan"methode von *Mallory-Heidenhain* gefärbt waren.

Um die normale Anatomie der Uterusmuskulatur der Maus und der Ratte besser studieren zu können, haben wir versucht, die verschiedenen Wandschichten, nach Auflockerung des Bindegewebes abzurollen. Es gelang uns, nach 4—8tägiger Mazeration in verdünnter Salpetersäure mit Glycerinzusatz die Mucosa vollständig wegzukratzen und die zwei senkrecht zueinander stehenden Muskelschichten zu isolieren. An solchem Material ist es uns aber, gegen unsere Erwartung, nicht gelungen, genaue Muskelmessungen auszuführen. Die Präparate konnten nur zur Feststellung der Faserrichtung gebraucht werden.

III. Versuche.

Unsere Versuche können in zwei Gruppen eingeteilt werden:

A. Diejenigen mit verschiedenen Ovarialextrakten. B. Diejenigen mit Hypophysenvorderlappenhormon in Form von Schwangerenharn und von wasserlöslichen Extrakten aus der Pars anterior der Hypophyse.

Jede Gruppe besteht aus Versuchen an jungen infantilen Mäusen und an unreifen Ratten. Kontrolltiere sind in jedem Versuch mitberücksichtigt, die Vergleichszahlen sind aber nur einmal für alle angegeben.

A. Versuche mit Ovarialhormon.

Infantile, unreife, nichtkastrierte Mäuse und Ratten haben tägliche Einspritzungen von Follikulin in längerer oder kürzerer Versuchsdauer erhalten. Die Gewichte der Tiere sind von uns immer für die Maus zwischen 6—9 g und für die Ratten 55—65 g gewählt worden. Die Geschlechtsreifung fängt bei der Maus gewöhnlich erst mit etwa 10 g Gewicht, bei der Ratte erst mit 80 g Gewicht an. Diese Versuche sind in der folgenden Tabelle zusammen aufgeführt:

Tabelle 1. *Versuche mit Ovarialhormon.*

Nr.	Tier	Zahl der Tiere	Gewicht g	Tägliche Dosis	Gesamt-Dosis	Versuchsdauer	Uterus	Ovar
1	Maus Kontr.	—	6—9	—	—	—	Horn: 9: $^1/_2$ mm fadendünn, blaß	Keine Blutpunkte
2	Maus	4	7—9	8 ME.	48 ME.	100 St.	Horn: 9 : 1,5 mm starke Vergrößerung, Hyperämie	Keine Blutpunkte
3	Ratte	—	55—60	—	—	—	Horn: 28 : 1,5 mm fadendünn, blaß	Keine Blutpunkte

Nr.	Tier	Zahl der Tiere	Gewicht g	Tägliche Dosis	Gesamt-Dosis	Versuchs-dauer	Uterus	Ovar
4	Ratte	2	55—60	10 ME.	40 ME.	4 Tage	Horn: 22 : 2—3 mm Die Vergrößerung gegen den Korpus ausgeprägter	Keine Blutpunkte
5	Ratte	3	55—60	1,5 RE.	9 RE.	100 Std.	Horn: 15 : 2 mm Wie die obere	Keine Blutpunkte
6	Ratte	3	60—64	4 ME.	100 ME.	25 Tage	Horn: 15—22 : 1,5 bis 2 mm, mäßige Hypertrophie, starke Hyperämie	Blutpunkte in Mehrzahl
7	Ratte	3	64—67	0,4 ME.	10 ME.	25 Tage	Horn: 18—25 : 2,5 bis 5 mm, sehr starke Hypertrophie, starke Hyperämie	Blutpunkte in reichlicher Zahl

B. Versuche mit Hypophysenvorderlappenhormon.

Ähnlich wie die Versuche von *Aschheim* und *Zondek* haben wir unsere Experimente mit Schwangerenharn aus dem Beginne der Gravidität angestellt. Dieses Material hat sich, unter der Voraussetzung, daß es auf dem Eis aufbewahrt sei, und daß es aus den ersten Monaten der Schwangerschaft stammt, immer bewährt und hat nie versagt. 1928 äußerte *Ehrhardt* die Meinung, daß die um diese Zeit im Handel sich befindenden Präparate von Hypophysenvorderlappen für die *Zondek-Aschheim*schen Testversuche unwirksam seien. Wir sind der Sache nicht näher nachgegangen, haben aber durch die Freundlichkeit einer hiesigen Firma Ovarien und Uteri von Mäusen, welche mit einem wässerigen Extrakt aus dem Vorderlappen der Hypophyse genau nach dem Testschema behandelt wurden, zur Untersuchung erhalten. Diese Tiere zeigten mit Ausnahme der starken Gebärmuttervergrößerung alle typischen Erscheinungen, wie sie von den beiden Autoren beschrieben worden sind: Blutpunkte und typische Corpora atretica waren in allen Ovarien in der Mehrzahl vorhanden (vgl. Versuch 5).

Diese Versuche sind alle nach dem gleichen Schema ausgeführt worden: Am 1. Tag erhielten die Tiere um 9 Uhr und um 17 Uhr je eine Einzeldosis. Am 2. Tag wurde außer diesen beiden noch eine dritte Dosis um 14 Uhr gegeben. Am 3. Tag erhielten sie die sechste Dosis um 9 Uhr. Am folgenden Tage wurde jeden Abend ein Vaginal-

abstrich angefertigt und mit Hämatoxylin-Eosin gefärbt. 100 Stunden nach Versuchsbeginn wurden die Tiere durch Chloroformnarkose getötet.

In der folgenden Tabelle seien unsere Versuche nur mit der Gesamtzahl der Tiere angegeben:

Tabelle 2. *Versuche mit Hypophysenvorderlappenhormon.*

Nr.	Tier	Hormon	Zahl der Tiere	Gewicht g	Tägliche Dosis ccm	Gesamt-Dosis ccm	Versuchsdauer	Uterus	Ovar
1	Maus Kontrolle	—	—	6—9	—	—	—	Horn: 9 : $^1/_2$ mm, fadendünn, blaß	Keine Blutpunkte
2	Maus	gekochter Schwangerenharn	4	8	6×0,2	1,2	100 Std.	Horn: 11 : 2 mm, starke Hyperämie	Vergrößert, mit einem Blutpunkt
3	Maus	ungekochter Schwangerenharn	3	8	6×0,2	1,2	100 Std.	Horn: 8 : 2 mm, mäßige Hyperämie	Vergrößert, mit zahlreichen Blutpunkten
4	Maus	Schwangerenharn	3	6—8	6×0,2	1,2	100 Std.	Horn: 5 : 1 mm, mäßige Hyperämie	Mäßig vergrößert mit mehreren Blutpunkten
5	Maus	wässeriger Extrakt aus dem Hypophysenvorderlappen	3	6—7	6×0,2	1,2	100 Std.	Horn: 6 : $^2/_3$ mm, fadendünn	Mäßig vergrößert, mit zahlreichen Blutpunkten
6	Ratte Kontrolle	—	—	55—60	—	—	—	Horn: 28 : 1,5 mm, fadendünn, blaß	Keine Blutpunkte
7	Ratte	Schwangerenharn	3	55—60	6×0,5	3,0	100 Std.	Horn: 12—18 : 1—2 mm mäßige Hyperämie	Deutliche Vergrößerung mit deutlich vergrößerten Follikeln mit schwachen Blutpunkten
8	Ratte	id.	1	55	6×0,6	3,6	100 Std.	Horn: 18 : 1 mm mäßige Hyperämie	Leichte Vergrößerung, ohne Blutpunkte
9	Ratte	id.	1	36,2	1×0,5	0,5	24 Std.	Horn: 17 : 1,5 mm, fadendünn, blaß	Leichtere Vergrößerung, deutlich sichtbare Follikel ohne Blutpunkte
10	Ratte	id.	1	47,5	4×0,5	2,0	30 Std.	Horn: 17 : 2 mm dünn, blaß-rosa	Leichte Vergrößerung und schwach angedeutete Blutpunkte
11	Ratte	id.	1	42,5	6×0,5	3,0	48 Std. 40 Min.	Horn: 17 : 2,5 mm, leicht hyperämisch	Mäßige Vergrößerung und starke Blutpunkte

IV. Die Größe der Muskelzelle des nicht schwangeren und des schwangeren Uterus von Mensch, Ratte und Maus.

Genaue Zahlen über die Größe der Muskelfasern und der Kerne während der Schwangerschaft finden wir in einer neueren Arbeit von *Stieve* (1926). Ich entnehme daraus folgendes: *Bayer* (1908) teilt mit, daß beim geschlechtsreifen, nichtschwangeren Weib die Muskelzellen im Korpus und Fundus durchschnittlich 79 μ lang und 2—5 μ dick sind, in der Cervix aber 86 μ lang, die Kerne seien 10—12 μ lang. Diese Maße wurden an Muskelzellen gewonnen, die in Drittelalkohol oder Säureglycerin isoliert waren. *Bayer* selbst weist auf die zahlreichen Nachteile hin, die ein solches Verfahren in sich birgt: vielfach gelingt es nämlich nicht, die einzelnen Muskelzellen wirklich ganz voneinander und von dem sie vereinigenden Bindegewebe zu trennen, auch die Kerne verändern sich oft. Wir selbst haben diese Methode an Rattenuteri ausprobiert, ohne den gewünschten Erfolg zu erzielen. *Stieve* benützt bei seinen Messungen in der Hauptsache Schnitte, die nach der Azanmethode *Heidenhains* gefärbt waren und kommt dabei auf folgende Maße: Ohne Rücksicht auf das Alter und die Zahl der Schwangerschaften beträgt die Länge der ganzen Muskelzellen in der Gebärmutterwand des geschlechtsreifen Weibes 50—90 μ, die Zellen sind 2,5—4 μ, selten 5 μ dick. Unterschiede zwischen Gebärmutterkörper und -grund einerseits, Halsteil andererseits hat er nicht ermittelt, er hat allerdings nur wenig Messungen im Bereiche des Halsteiles ausgeführt. Ganz anders liegen die Verhältnisse bei den Kernen: Sie sind 18—28 μ lang und 2—4 μ dick, auf dem Querschnitt sehr häufig nicht kreisrund, sondern gleichsinnig zur Oberfläche der Gebärmutter abgeplattet.

V. Ebner (1902) maß die ganzen Zellen und fand in nichtschwangeren Uteri, daß die Muskelfasern 44—68 μ lang und 4,5 μ breit sind, er untersuchte aber zusammengezogene Muskelzellen. *V. Ebner* betont, daß während der Schwangerschaft in der ersten Zeit reichlich neue Zellen gebildet werden, bis etwa zum sechsten Monat. Gleichzeitig wachsen die vorhandenen, ebenso wie die neuentstandenen Zellen zu langen Gebilden heran. In der zweiten Hälfte des 6. Monats haben sie eine Länge von 220—560 μ bei 9—13 μ Breite und 4—6 μ Dicke. Sie haben sich also um das 7—11fache in der Länge und um das 2—5fache in der Breite vergrößert. *Schaffer* (1922) macht in seinem Lehrbuch ähnliche Angaben. Nach *Bumm* (1922) werden die Muskelzellen am Ende der Schwangerschaft etwa 500 μ lang, also etwa 10mal so lang als im nichtschwangeren Zustand, in einer Abbildung (Abb. 99, S. 112) ist zu ersehen, daß sich der Kern fast ebenso stark vergrößert wie die ganze Zelle. *V. Ebner* und *Schaffer* machen keine Angaben über die Größe des Kernes.

Stieve fand am Ende der Schwangerschaft die großen schlauchförmigen Muskelzellen 500—800 μ lang, 8—10 μ breit und 5—6 μ dick. Die Kerngröße aber in nicht zusammengezogenem Zustand 23—28 μ lang, 2,5—3 μ dick und 3,5—4 μ breit. Sie haben sich also gegenüber dem nichtschwangeren Zustand, wenn überhaupt so nur ganz unbedeutend vergrößert. *Stieve* beobachtete während der Schwangerschaft niemals wesentlich größere Kerne als im nichtschwangeren Zustand.

Was die Muskelzellenveränderungen während der menstruellen Blutung anbelangt, behauptet *Straßmann* (1928), daß sie keine Veränderungen erfahren. *Stieve* fand (1926) auf Grund eingehender Beobachtungen, daß während der menstruellen Blutung die Muskelzellen sich in ganz ähnlicher Weise zusammenziehen wie während und nach einer Geburt. Im Postmenstruum bilden sie sich in ähnlicher Weise wie im Wochenbett zurück, sie verlieren an Masse. Vor der nächsten Blutung vergrößern sie sich dann wieder in ähnlicher Weise wie während der Schwangerschaft. Für zahlenmäßige Angaben sei auf seine Arbeit hingewiesen.

Bei den *Nagern* liegen die Verhältnisse ziemlich ähnlich. Die *Maus* und die *Ratte* besitzen einen Uterus bicornis mit doppeltem Muttermund.

Die Struktur des Hornes ist eine sehr einfache: zunächst dem meist etwas exzentrisch gelegenen Lumen, unter dem zylindrischen Epithel mit seinen palissadenartig angeordneten, basalgelegenen Kernen liegt eine ziemlich dicke, an Lymphzellen sehr reiche Submucosa mit mäßig zahlreichen, langen, tubulösen Drüsen. Diese sitzen dicht auf einer ziemlich starken, rings verlaufenden Schicht glatter Muskelfasern, welche einen geschlossenen Ring um die Schleimhaut bildet. Einige, aber nur wenige Fasern der Ringmuskelschicht gehen auch bis in die tieferen Schichten der Schleimhaut selbst. Auf die Ringmuskulatur folgt eine mindestens ebenso starke Lage lockeren Bindegewebes mit vielen großen Gefäßen. Dann schließt sich eine meist sehr deutlich zu Bündeln angeordnete Längsmuskulatur an. Zwischen beiden Muskelschichten laufen mit den Gefäßen sehr vereinzelte Muskelfasern von einer Schicht zur anderen *(Sobotta)*. Im Anfangsteil der Gravidität verändert sich die Schleimhaut stark. Sie verliert vollständig ihren ursprünglichen Charakter, so daß ihr Epithel und ihre Drüsen schwinden und das ganze Gewebe ein stark deciduales Aussehen annimmt. Ihre Zellen werden größer, die Kerne vergrößern sich, werden blaß mit deutlicher Kernstruktur, das Zellprotoplasma wird kompakter, im Hämalaun-Eosinpräparat nimmt es einen bläulichen Farbton an. Zahlreiche mitotische Kernteilungsfiguren sind zu dieser Zeit in dieser Schicht zu treffen. Gefäße wachsen hinein, erweitern sich und werden bald mit Blut strotzend gefüllt. An dem Einnistungsort des Eies wandelt sich die Schleimhaut in eine Decidua basalis um. Die Muskelschichten erfahren zuerst durch die wachsende Schleimhaut eine Dehnung, dann unter Wirkung hormonaler Einflüsse bereiten sich die Muskelzellen zu ihrer zukünftigen motorischen Tätigkeit vor. Die gleichen Muskelveränderungen werden wir später in den Versuchen mit verschiedenen Genitalhormonen wiedertreffen. Die Muskelzelle wächst nach dem ersten Dehnungsstadium zuerst in die Breite, ihr Kern wird ebenfalls $^1/_2$—1 μ dicker. In den folgenden Zeiten wird die Muskelzelle immer länger, bis zum Drei- bis Vierfachen ihrer ursprünglichen Länge (bei Mäuseuteri mit 20 mm langen Feten). Der Kern wird breiter, heller, aber nicht länger. Gegen Ende der Schwangerschaft, wo die Dehnungserscheinungen ihr Maximum erreichen und wo die Uteruswand sich von 500—600 μ bei nicht schwangeren Mäusen bis auf 75 μ in den dünnsten Partien verdünnt hat, haben die Muskelzellen stark an Länge zugenommen, an Breite aber wieder eingebüßt, ihr Kern ist nicht wesentlich länger geworden und hat an Breite, was er in den ersten Schwangerschaftswochen gewonnen hatte, wieder verloren. Zwischen Ring- und Längsmuskelschicht haben sich im Laufe der ganzen Gravidität die Gefäße stark (bis 16 μ Durchmesser) erweitert und prall gefüllt. Eine Blutüberfüllung der Wandcapillaren und der großen Gebärmuttergefäße ist ebenfalls zu beobachten. Das Bindegewebe hat sich etwas gelockert, ist auch saftreicher geworden.

Es seien in der folgenden Tabelle die erhaltenen Durchschnittsmaße angegeben. Bei der Ratte haben wir kein Tier am Ende der Schwangerschaft untersuchen können.

Tabelle 3. *Größe der Muskelzelle von Ratte und Maus in der Gravidität.*

	Maus			Ratte	
	Nicht schwanger	Anfang der Gravidität	Ende der Gravidität	Nicht schwanger	Anfang der Gravidität
Gesamtdurchmesser des Gebärmutterhornes . .	670–850 μ	4 : 2 mm	7,5 mm	630 : 900 μ	4 mm
Wanddicke	200—350 μ	600—800 μ	60—80 μ	220—380 μ	800 μ—1,1 mm
Schleimhautdicke . . .	70—160 μ	250—500 μ	20–25 μ	140—280 μ	680—760 μ
Dicke der Ringmuskelschicht	35 μ	60—70 μ	15—30 μ	45—66 μ	85—125 μ
Dicke der Längsmuskelschicht	42—60 μ	57—60 μ	11—20 μ	40—70 μ	85—114 μ
Muskellänge in der Ringmuskelschicht . .	25–30 μ	27—30 μ	90 μ	30 μ	40 μ
Muskelbreite in der Ringmuskelschicht . .	2—3 μ	2—3 μ	1,5 μ	2 μ	6 μ
Kerngröße in der Ringmuskelschicht	15 : 1—2 μ	13–16 : 1—2 μ	16–19 : 2 μ	15 : 2—3 μ	15 : 5 μ
Muskelbreite in der Längsmuskelschicht .	5 μ	10–11 μ	13 μ	5—8 μ	9—11 μ
Muskeldicke in der Längsmuskelschicht .	3 μ	5—6 μ	6 μ	3—4 μ	8 μ
Kerngröße in der Längsmuskelschicht	$1^1/_2 : 2^1/_2$ μ	3 : 6 μ	3 : 3 μ	3 : 5 μ	3 : 6 μ

V. Die Histologie der durch Ovarialhormon vergrößerten Gebärmutter.

A. Maus.

Versuch 2. 4 Mäuse mit 48 ME. Follikulin in 100 Stunden (vgl. Tabelle 1). Makroskopisch haben wir schon eine für das unbewaffnete Auge deutlich erkennbare Verdickung der Uterushörner und eine mäßige Vergrößerung der Ovarien beschrieben. In den letzteren fehlen aber immer die für Hypophysenvorderlappenhormonwirkung charakteristischen Blutpunkte.

Der Durchmesser einer solchen Gebärmutter nach 100stündigem Versuch beträgt 700 μ, die Wanddicke 75—140 μ, davon fallen 45—90 μ auf die Schleimhaut. Diese ist arm an Drüsen, ihre Zellen besitzen stark mit Hämalaun färbbare Kerne, diese sind von unregelmäßig polyedrischer Gestalt, im Durchschnitt 5 μ groß. Das Epithel besteht aus zylindrischen $8^1/_2$ μ hohen Zellen mit palissadenartig angeordneten längsovalen Kernen von 6 μ Länge auf 3 μ Breite. Die Schleimhautgefäße sind strotzend mit Blut gefüllt. Die Grenze gegen die Ringmuskelschicht ist undeutlich, einige glatte Muskelzüge gehen aus dieser letzteren in die Schleimhaut über. Die Ringmuskelschicht von 14–26 μ Dicke besteht aus 16–40 μ langen und 2 μ breiten Muskelzellen. Ihre Kerne sind im Durchschnitt 8—13 μ lang und 1—2 μ breit, sie sind mit Hämalaun dunkel gefärbt, an beiden Enden leicht zugespitzt, von fusiformem Aussehen. Kernteilungsfiguren und isolierte weiße Blutelemente sind in dem Gewebe nicht auffindbar. Im Korpusteil werden die Muskelkerne länger (13—16 μ) und breiter (2 μ). Die Muskelzelle wird in diesem Abschnitt

20–33 μ lang und 2–3 μ breit. Ihre Affinität zum Hämalaun geringer. Die *Längsmuskelschicht* ist 10 μ breit, scharf gegen die Ringmuskelschicht abgegrenzt, besteht aus 2—3 μ breiten und 1—$1^1/_2$ μ dicken Zellen, deren Kerne 1—$^1/_2$: 2 μ messen. Die Bindegewebssepten sind sehr locker, gequollen. Das Bindegewebe des ganzen Uterus zeigt eine ähnliche Auflockerung.

Die *Vaginalschleimhaut* befindet sich in dem Stadium des Proöstrus. Ihr Epithel ist in den oberen Teilen 14 μ breit, mit fünf Kernreihen ausgestattet. Die oberste Schicht befindet sich in beginnender Verhornung.

Die *Ovarien* zeigen eine mäßige Vergrößerung. Die Reifung der Follikel ist stark fortgeschritten. Zwei solche, fast sprungreif, sind in einem Gesichtsfeld zu sehen; ihr Durchmesser beträgt 220—240 μ. Im Sudanpräparat zeigen nur wenig Follikel feintropfige Verfettung der Granulosazellen. Die Zellen der Theca externa sind nur sehr wenig verfettet.

Dieser 100stündige Versuch zeigt uns die Gebärmutter in beginnender Vergrößerung; die einzelne Muskelzelle hat sich vorwiegend in der Länge, ihr Kern aber in der Breite vergrößert. Eine Vermehrung von Muskelzellen ist noch nicht wahrzunehmen.

B. Ratte.

Versuch 4. 3 Ratten mit 40 ME. in 4 Tagen (vgl. Tabelle 1).

Die Verdickung der *Uterushörner* ist hier deutlich, am meisten gegen den Korpusteil hin ausgeprägt. Der Gesamtdurchmesser des Hornes beträgt 2,5 mm, die Wanddicke im Mittel 43 μ. Die *Schleimhaut* ist 60–120 μ breit, zusammengesetzt aus runden Zellen mit stark färbbaren Kernen; sie ist stark von Muskelfaserzügen durchsetzt. Ihr Epithel ist von kubischer Gestalt, 17 μ hoch, mit runden, blassen, basalgelegenen Kernen. Die ganze Schleimhaut zeigt eine starke Infiltration mit eosinophilen grobgranulierten Leukocyten von 7 μ Durchmesser. Ihr Kern ist von ringförmiger Gestalt und färbt sich mit Hämalaun dunkelblau. Die Granulationen des Protoplasmas sind grobkörnig, leuchtend rot darstellbar. Uterindrüsen sind nur in spärlicher Zahl auffindbar. Die *Ringmuskelschicht* ist 50 μ breit, setzt sich aus 35 : 2 μ großen Muskelzellen zusammen, deren Kerne zum Teil blaß, längsoval, zum Teil schmal sind und den Farbstoff stark annehmen und an beiden Enden leicht abgerundet aussehen. Eine sehr starke Gewebsinfiltration mit eosinophilen Elementen ist ebenfalls in dieser Schicht zu beobachten. Die Muskelkerne sind 18 μ lang, 5 μ breit; es sind keine Kernteilungsfiguren zu beobachten. Die *Längsmuskelschicht* ist 45–80 μ breit. Die einzelnen Muskelfasern sind stark geschwollen, die Kerne auseinandergedrängt. Diese sind dunkel gefärbt, 2—3 μ dick. Das Bindegewebe der ganzen Gebärmutter ist stark aufgelockert. Die Gefäße sind stark mit Blut gefüllt, von den Muskelbündeln der Ringmuskelschicht korkzieherartig umsponnen.

Die *Ovarien* zeigen viele reif gewordene Follikel, neben diesen sind mehrere solche in beginnender Luteinisation, die Zellen werden größer, die Zellgrenzen undeutlich, der Kern nimmt einen helleren Farbton an. Die Gefäße der Eierstöcke sind gut mit Blut gefüllt, stark erweitert.

Die *Scheide* befindet sich im Stadium des Östrus.

In diesem kurzen Versuch haben sich die Muskelzellen verlängert, ihre Kerne aber sich stark in allen Dimensionen vergrößert. Die Infiltration mit eosinophilen Elementen kommt deutlich zu Gesicht.

Versuch 5. 3 Ratten mit 9 RE.[1] eines anderen Präparates in 100 Stunden (vgl. Tabelle 1).

[1] RE. = Ratteneinheit.

Beide *Uterushörner* zeigen einen starken Hydrops, der Horndurchmesser beträgt 2,7 mm. Die Wanddicke schwankt zwischen 80 und 200 μ, je nach der Schleimhautbreite. Das Lumen ist leicht exzentrisch gelegen. Die *Schleimhaut* ist in ziemlich abgeplattete Falten gelegt und trägt ein zylindrisches Epithel von 20 μ Höhe. Die Zellen desselben sind 14 μ breit und besitzen einen runden hellen Kern von 11 μ Durchmesser, der in der Mitte der Zelle gelegen ist. Die Schleimhaut von 40—150 μ Breite besteht aus dicht aneinander stehenden Zellen mit kleinen 2 μ großen, beinahe runden Kernen. Eine starke Infiltration mit eosinophilen Leukocyten und zahlreiche aberrierende Muskelzüge aus der Ringmuskulatur sind in dieser Schicht anzutreffen. Die Uterindrüsen fehlen vollständig. Die *Ringmuskelschicht* besteht aus 45 μ langen und 6 μ breiten Muskelzellen mit 13 μ langen und 3 μ breiten Kernen. Diese sind von ovaler Form, blaß, mit deutlichem Kerngerüst. Die Muskelbündel der *Längsschicht* haben ihren größten Durchmesser nicht mehr in radialer, sondern in tangentialer Richtung. Die Muskelzellen sind 8 : 3 μ groß, ihre Kerne sind dunkelgefärbt und haben eine Durchschnittsgröße von 3 : 4 μ. Das umgebende Bindegewebe ist stark aufgelockert, die Fasern sind breiter und saftreicher.

Die *Ovarien* zeigen vermehrte reife Follikel, aber kein Corpus luteum.

Die *Scheide* zeigt den Aufbau des Östrusstadiums mit starker Verhornung der oberen Epithelschichten.

Durch die große Dosis von Ovarialhormon ist nur eine mäßige Verlängerung, dagegen eine starke Verdickung der Muskelzellen erzielt worden. Ihre Kerne sind dicker und breiter geworden, ohne an Länge zuzunehmen. Als Zeichen der Überdosierung beobachten wir einen starken Hydrops und eine starke eosinophile Infiltration.

Versuch 6. 3 Ratten mit 100 ME. Ovarialhormon in 25 Tagen (vgl. Tabelle 1).

Der Durchmesser des *Uterushornes* beträgt 1,5 mm. Die Wanddicke mißt 170 bis 690 μ. Das Uteruslumen ist exzentrisch gelegen, die *Schleimhaut* hat eine Dicke von 85—500 μ. Die Zellen ihres Epithel sind 16 μ hoch und 11 μ breit, ihre Kerne oval, blaß, haben eine Größe von 3 : 10 μ. Sie sind noch basal gelegen, mit deutlichem Chromatingerüst. In der Schleimhaut sind reichlich tubulöse Drüsen mit kubischem Epithel ausgekleidet, ihr Durchmesser beträgt 40—50 μ, ihr Lumen mißt 20—25 μ. Die darauffolgende *Ringmuskelschicht* besteht aus 41—48 μ langen und 3,5—6 μ breiten glatten Muskelzellen, deren Kerne sind von längsovaler Gestalt 13—16 μ lang und 2—4 μ breit, mit deutlicher Kernstruktur; sie sehen blaß aus, die Kernmembran ist deutlich sichtbar. *In dieser Schicht sind mehrere Kernteilungsfiguren in allen Teilungsstadien anzutreffen.* Zwischen der beschriebenen Ring- und der Längsmuskelschicht befindet sich eine bindegewebige breite Zone, welche erweiterte, gut blutgefüllte Gefäße enthält. Die *Längsmuskelschicht* besteht aus radiär angeordneten Bündeln, welche durch starke Bindegewebssepten getrennt sind. Die Muskelzellen haben eine Breite von 6 μ und eine Dicke von 5 μ; ihr Kern ist blaß wie derjenige der Ringmuskelzellen, seine Größe beträgt 4 : 3 μ. Eine mäßige eosinophile Infiltration ist in diesem Versuch ebenfalls zu beobachten.

Die *Ovarien* zeigen mehrere reife, bis 840 μ große Follikel. Einige Follikel zeigen eine leichte Luteinisation der Granulosaschicht mit Blutungen in die Follikel- höhle.

Die *Scheide* ist nach dem Östrusstadium aufgebaut.

Durch die lange Einwirkung einer täglich wiederholten starken Ovarialhormondosis haben sich die Muskelzellen stark in der Länge und in der Breite vergrößert. Ihre Kerne sind dicker und breiter geworden. Als Zeichen einer Vermehrung von Muskelelementen sind in beiden Schichten mehrere Kernteilungsfiguren anzutreffen. Die Gewebsinfiltration mit eosinophilen Elementen ist nur gering.

Versuch 7. 3 Ratten mit 10 ME. Ovarialhormon in 25 Tagen (vgl. Tabelle 1).

Alle Tiere dieses Versuches zeigen eine stark vergrößerte Gebärmutter. Sie hat bei der einen Ratte einen Horndurchmesser von $2^1/_2$ mm, bei der zweiten von 3 mm

und bei der dritten von $4^1/_2$ mm. Messungen wurden an den Tieren 1 und 2 ausgeführt, diese seien kurz resumiert:

Tabelle 4.

	Tier 1	Tier 2	Kontrolle
Horndicke	$2^1/_2$ mm	3 mm	$1^1/_2$ mm
Wanddicke	360—480 μ	430—870 μ	220—380 μ
Dicke der Schleimhaut . . .	137—290 μ	170—770 μ	140—240 μ
Dicke des Schleimhautepithels	20 μ	20 μ	17 μ
Dicke der Ringmuskelschicht	66—70 μ	80—115 μ	45—66 μ
Größe der Muskelzelle . . .	33—40 : 6 μ	85—80 : 9—10 μ	30 : 2 μ
Größe der Muskelkerne . . .	13—15 : 5 μ	15—16 : 6 μ	15 : 2—3 μ
Dicke der Längsmuskelschicht	45—50 μ	80—140 μ	40—70 μ
Größe der Muskelzelle . . .	10 : 7 μ	13 : 6 μ	5—8 : 3—4 μ
Größe der Muskelkerne . . .	$6^1/_2$: 6 μ	9 : 5 μ	3—5 : 3—5 μ

Die Veränderungen des Gewebes sind an beiden Tieren unter Mitberücksichtigung der individuell verschiedenen Reaktion identisch. Die *Schleimhaut* besteht aus polygonalen Zellen mit runden 8 : 5 μ großen Kernen von blassem Aussehen. Sie trägt ein zylindrisches Epithel mit noch basalgelegenen 1—1 15 μ großen hellen Kernen. Beide *Muskelschichten* bestehen aus langen kompakten Muskelfasern mit großen, blassen und mit deutlicher Zeichnung versehenen Kernen. *In beiden Schichten sind zahlreiche mitotische Kernteilungsfiguren anzutreffen* (Abb. 1 u. 2). *Die ganze Uteruswand, insbesondere die Schleimhaut ist mit weißen Blutelementen durchsetzt* (Abb. 2). Weitaus die größte Mehrzahl derselben besitzt einen ringförmigen Kern und ein stark eosinophil granuliertes Protoplasma. Diese Granulationen sind grobkörnig, leuchtend rot mit Eosin darstellbar. Die ganze Zelle mißt 8 μ Durchmesser. Die Blutgefäße sind stark erweitert und strotzend mit Blut gefüllt, das Bindegewebe ist saftig und aufgelockert.

Abb. 1. Versuch 7. Tier 1. Mitose in der Ringmuskelschicht einer mit Ovarialhormon behandelten Ratte. Vergr.: Zeiß Obj. Imm. 1″/12 n. A. 1, 25. Leitz Zeichen-Ok. 2.

Die *Ovarien* zeigen eine starke Vergrößerung, sie ist durch die starke Reifung zalhreicher Follikel bedingt. Diese sind sprungreif, bis 50 μ groß. Zahlreiche andere sind gesprungen, die frühere Höhle ist mit Blut gefüllt, die Granulosazellen sind stark vergrößert, ihr Kern blaß, rund, ihr Protoplasma mit Fetttröpfchen durchsetzt. Zwischen diesen Zellen hindurch drängen sich nach der Mitte hin strotzend gefüllte Blutcapillaren. Die Verfettung der äußeren Thecazellen ist nur gering.

Die *Scheide* ist bei allen Tieren im Stadium des Östrus.

Durch kleine täglich wiederholte Dosen von Ovarialhormon haben wir die beobachteten Erscheinungen in stärkster Ausbildung erhalten. Die Muskelzelle hat sich bei einem Tier bis fast auf das dreifache ihrer Länge und das 3—4fache ihrer Breite vergrößert. Ihr Kern hat nur an Breite zugenommen. Als Zeichen

einer Vermehrung von Muskelzellen können in beiden Schichten Kernteilungsfiguren in größerer Zahl beobachtet werden. Die Wandinfiltration mit eosinophil granulierten Leukocyten ist bei diesen zwei Tieren, insbesondere aber bei Tier 2 am deutlichsten ausgeprägt.

Zusammenfassend können wir als Beobachtungen an der Gebärmutter von Tieren, welche Ovarialhormongaben erhalten haben, folgendes anführen:

1. Eine Wucherung der Schleimhaut mit Vergrößerung ihres Epithels und eine Vergrößerung und Aufhellung der Kerne der gesamten Schicht. 2. Eine 1,5—3fache Verlängerung und 3fache Verdickung aller Muskelzellen mit Kernverdickung, aber ohne Kernverlängerung. 3. Eine Vermehrung an Zahl der Muskelzellen, vorwiegend in der Ringmuskelschicht. 4. Eine Quellung und Auflockerung des Bindegewebes der ganzen Uteruswand und eine starke Erweiterung aller Gefäße.

VI. Die Histologie der durch Hypophysenvorderlappenhormon vergrößerten Gebärmutter.

A. Maus.

Versuch 5. 3 Mäuse mit wässerigem Hypophysenvorderlappenextrakt (vgl. Tabelle 2).

Trotz dem geringen Gehalt an Vorderlappenhormon ME. eines solchen Extrakts im Vergleich zu gleichen Dosen Schwangerenharn im Beginne der Gravidität können wir an der Gebärmutter junger infantiler Mäuschen folgendes beobachten: Das Schleimhautepithel ist unverändert geblieben, seine Kerne sind nur etwas heller und plumper geworden, seine Zellen zeigen aber keine meßbare Vergrößerung. Die Schleimhaut selbst enthält einige tubulöse Drüsen, ihre Zellen stehen noch dicht aneinander, die Kerne sind klein, polyedrisch, dunkel gefärbt. In der Ringmuskelschicht sehen wir eine beginnende Vergrößerung der Muskelzellen und ihrer Kerne, besonders eine Verdickung um etwa $^1/_2$—1 μ. Die Kerne werden heller und durchsichtiger. Kernteilungsfiguren haben wir nicht ausfindig machen können. Diese Schicht hat eine Breite von 50 μ. Die daraufliegende äußere Längsmuskelschicht besteht noch aus kompakten Muskelbündeln, sie ist 35 μ breit und besitzt kleine dunkelgefärbte Kerne; das Zellprotoplasma ist dicht, das Bindegewebe noch fest, doch in beginnender Auflockerung.

Die *Ovarien* dieser Tiere zeigten die typischen *Zondek* und *Aschheim*schen Testerscheinungen: Blutpunkte in großer Zahl und eine starke Luteinisation der Follikelzellen.

Wir beobachten hier die Wirkung einer kleinen Dosis Hypophysenvorderlappenhormon. Diese genügt, um am Ovarium typische Veränderungen hervorzurufen, dagegen nicht um Ovarialhormon in einer Menge zu mobilisieren, die imstande wäre, deutliche Uterusveränderungen hervortreten zu lassen.

Versuche mit Schwangerenharn.

Wir wollten uns zuerst überzeugen, daß die beobachteten Erscheinungen auf der Wirkung eines im Schwangerenharn sich befindenden Hormons beruhen und nicht einfach durch sonstige Harnbestandteile hervorgerufen werden. Wir haben so einigen Tieren gewöhnlichen menschlichen Harn, anderen Mäuseharn eingespritzt und haben niemals

irgendwelche Veränderungen der Ovarien oder der Uteri beobachten können. Im Anfang des laufenden Jahres wurde von verschiedenen Chemikern die Meinung geäußert, daß die auf das Ovar wirkende Portion des Hypophysenvorderlappenhormons thermolabil sei: wir haben Schwangerenharn gekocht und die typischen Testerscheinungen makroskopisch und mikroskopisch feststellen können (vgl. Versuch 2).

Es bleibt uns noch übrig, hier zwei Mäuseversuche zu beschreiben; in beiden Fällen handelte es sich um junge, infantile Tiere, welche 6mal 0,2 ccm Schwangerenharn bekommen haben. In beiden Fällen haben wir an den Ovarien eine starke Reifung zahlreicher Follikel, sowie starke Follikelblutungen und eine Luteinisation der Granulosaschicht in den durchbluteten Follikeln beobachten können. Die Veränderungen der Gebärmutter seien kurz beschrieben:

Versuch 3. Tiere von 8 g Gewicht (vgl. Tabelle 2).

Die zwei Uterushörner haben sich bei allen Tieren verschieden verhalten. Während das eine Horn sein Lumen durch Schleimhautfalten verschloß, wurde das andere durch eine starke Flüssigkeitsansammlung gefüllt, die Schleimhaut gegen die Muskelschichten gedrängt und diese letzteren gedehnt. Das *Schleimhautepithel* ist 13 μ hoch, seine Zellen sind von zylindrischer Gestalt, 8 μ breit. Die Kerne dieser Zellen sind von ovaler Form, 7 : 10 μ groß und haben ihre basale Lage verloren, die Kernstruktur ist sehr deutlich sichtbar. Die Schleimhautzellen zeigen undeutliche Zellgrenzen, ihre Kerne sind 6 : 10 μ groß und nehmen den Hämalaunfarbstoff stark an. Die *Ringmuskelschicht* ist 85 μ breit und besteht aus verdickten Muskelzellen mit 10 μ langen und 5 μ breiten Kernen. *Mitotische Kernteilungsfiguren sind hie und da auffindbar.* Die *Längsmuskelschicht* hat eine Breite von 40—75 μ und besteht aus dicht aneinanderstehenden Bündeln. Der Durchmesser der Kerne beträgt 4 μ. Diese sind hell, mit deutlicher Struktur. Das Bindegewebe ist leicht gelockert. Die Gefäße sind gut mit Blut gefüllt. Muskelmessungen konnten aus technischen Gründen nicht vorgenommen werden.

Dieser Versuch ist ein typischer *Zondek-Aschheim*scher Testversuch. Die Gebärmuttermuskelzellen sind einerseits verdickt, andererseits vermehrt.

Versuch 4. Tiere von 6—7 g Gewicht (vgl. Tabelle 2).

Diese zeigten nach hundertstündiger Einwirkung an der Gebärmutter folgendes: der Horndurchmesser beträgt 1,2 mm, seine Wanddicke schwankt zwischen 240 und 340 μ, je nach dem Schleimhautrelief; davon fallen auf die *Schleimhaut* 71 bis 114 μ. Die Schleimhautzellen sind konzentrisch zur Lichtung angeordnet, ihre Kerne sind dunkel gefärbt und messen 5 : 2 μ, sie sind von stabförmiger Form. Nach innen zu trägt diese Schicht ein 18 μ hohes Epithel mit zylindrischen 8 μ breiten Zellen, welche einen 8 : 6 μ großen Kern besitzen. Der letztere ist hell, gut kontouriert, leicht gegen die Basis der Zelle zu gelagert, das Protoplasma von homogenem Aussehen. Die *Ringmuskelschicht* hat eine Dicke von 57 —100 μ, ihre Zellen messen 40—43 μ, ihre Kerne sind 13 : 5 μ groß. Diese sind blaß, mit deutlichem Gerüst. Die Zellen der *Längsmuskelschicht* (8 : 5 μ groß) besitzen einen 5 μ großen, auf dem Querschnitt annähernd runden Kern. Die Bindegewebssepten sind gut entwickelt, die Bindegewebsfasern gequollen und gelockert. Die Gefäße sind etwas erweitert, gut mit Blut gefüllt. In der Schleimhaut ist eine geringgradige Infiltration mit weißen Blutelementen zu sehen, eosinophilgranulierte Leukocyten sind in jener Schicht in geringerem Grad, in der Ringmuskelschicht in reichlichem Maße anzutreffen. Ihre Granulationen sind blaß von grober Körnelung.

Hier handelt es sich ebenfalls um einen typischen Testversuch mit kleineren Tieren; die Veränderungen der Uterusmuskulatur bestehen in einer Verlängerung und einer Verdickung ihrer Elemente.

B. Ratte.

Versuch 7. 3 Ratten mit 3,0 ccm Schwangerenharn in 100 Stunden. (vgl. Tabelle 2).

Der äußere Durchmesser des Uterushornes beträgt 1,5 mm, die Wanddicke beträgt 460—600 μ. Die Schleimhaut mißt 170—340 μ Dicke, sie träht ein 20 μ hohes, kubisches Epithel mit 8—10 μ: 4 μ großen, ovalen, basal und zu der Längsrichtung der Zellen parallel gelegenen Kernen. Die Schleimhautzellen besitzen ein homogenes Protoplasma von 11—15 μ Größe, ihre Kerne färben sich dunkelblau, sie nehmen immer mehr die ovale Gestalt an, ihr Maß beträgt 8—10 : 4 μ. Die *Ringmuskelschicht* hat eine Dicke von 33—40 μ, ihre Zellen sind 50—60 μ lang und 3—4 μ breit, ihre Kerne 15 : 2 μ groß. Die Muskelzellen haben eine stark spindelförmige Gestalt mit zugespitzten Enden. *Zahlreiche mitotische Kernteilungsfiguren sind in dieser Schicht anzutreffen.* Die Zellen der *Längsmuskelschicht* messen 8 : 11 μ, ihre Kerne 5 : 6 μ. Die letzteren sind blaß, annähernd rund auf dem Querschnitt. Das Bindegewebe ist aufgelockert, die Fasern gequollen. Die Längsmuskelschicht selber hat eine Breite von 33—50 μ, sie ist durch Bindegewebssepten in radiär angeordnete Bündel geteilt. Eine mäßige Infiltration mit weißen Blutelementen kommt hier auch zu Gesicht, die eosinophil granulierten Leukocyten sind aber nur in geringer Zahl vorhanden.

Die *Ovarien* zeigen deutlich vergrößerte Follikel, deren Zellen sich in beginnender Luteinisation befinden; zwischen diese vergrößerten, blaß sich färbenden Zellen drängen sich zahlreiche Blutcapillaren nach dem Innern des Follikels hin.

Die *Scheide* zeigt den Aufbau des Östrusstadiums mit starker Verhornung der obersten Epithelschichten.

Dieser typische, an einer Ratte ausgeführte *Zondek* und *Aschheim*sche Testversuch zeigt eine Verdickung aller Uterusschichten; die Muskelzellen haben sich in der Länge um fast das Doppelte, in der Breite aber ebenfalls leicht vergrößert, auch eine Vermehrung dieser Elemente ist zu beobachten. Die Infiltration mit weißen Blutelementen ist wegen der kurzen Reizwirkung wenig ausgesprochen.

Versuch 8. 1 Ratte mit 3,6 ccm Schwangerenharn in 100 Stunden (vgl. Tabelle 2).

Diese Ratte zeigte eine mäßige Hypertrophie der Uterushörner, die Dicke derselben betrug 1,3 mm. Die Wanddicke betrug 170—300 μ, davon fallen auf die Schleimhaut 85—137 μ. Die letztere ist mit einem kubischen, 17 μ hohem Epithel ausgekleidet, ihre Zellen haben eine Breite von 10 μ, ihr Kern ist blasenförmig aufgetrieben, liegt fast in der Zellmitte, leicht basalwärts und hat einen Durchmesser von 8—9 μ. Die Schleimhautzellen besitzen einen leicht gefärbten Kern von 6 : 5 μ Größe und ein helles Protoplasma. Sie sind von zarten Bindegewebszügen umgeben. Die *zirkuläre Muskelschicht* besitzt eine Dicke von 30—40 μ, sie besteht aus 33—38 μ langen, an beiden Enden scharf zugespitzten Muskelzellen von 4 μ Breite. Ihre Kerne sind stabförmig, hell, 13 : 3 μ groß. Eine starke, 30 μ breite Bindegewebsschicht trennt die innere von der äußeren Muskellage. In dieser Schicht verlaufen mäßig erweiterte Blutgefäße. Die *Längsmuskelschicht* besteht aus zirkulär angeordneten Bündeln mit 7 : 6 μ großen Muskelzellen mit 6 : 5 μ großen ovalen Kernen. Eine starke Gewebsinfiltration mit grobgranulierten eosinophilen Blutelementen ist in allen Schichten, vorwiegend aber in der Schleimhaut anzutreffen.

Die *Ovarien* zeigen mehrere große, reife Follikel von bis 500 μ Durchmesser. Einige der größten zeigen eine feintropfige Verfettung ihrer Granulosazellen.

In solchen Follikeln finden wir eine starke Vakuolisation des Eies, welches von dem noch zum Teil erhaltenen Cumulus Oophorus umgeben ist. Die Zellen der Theca externa sind nur wenig verfettet.

Die *Scheide* zeigt den reinen Östrusaufbau mit Verhornung der obersten Epithelschichten.

Dieser Versuch ist mit dem vorherigen identisch, nur haben die Tiere eine größere Dosis Schwangerenharn erhalten. Die Veränderungen sind aber ungefähr die gleichen, die Muskelzellen haben sich weniger in der Länge als in der Breite vergrößert. Das Bindegewebe hat sich stark aufgelockert. Die eosinophile Infiltration ist deutlich ausgeprägt.

Versuch 9. 1 Ratte mit 0,5 ccm Schwangerenharn in 24 Stunden (vgl. Tabelle 2).

Der Gesamtdurchmesser des Uterushornes beträgt 1,1 mm, seine Wanddicke 250—550 μ. Die Schleimhaut mit einer Dicke von 85—130 μ füllt den ganzen von der Ringmuskelschicht gebildeten Raum aus. Das Uteruslumen bildet einen in der gleichen Richtung wie das Ligamentum latum sich ausdehnenden Spalt. Das Schleimhautepithel hat eine Höhe von 22 μ, seine Zellen sind 8,5 μ breit und besitzen einen 6 : 10 μ großen, längsoval und basal gelegenen Kern. Dieser zeigt einen hellen Farbton und deutliches Chromatingerüst. Die Zellform der Schleimhautzellen ist schwer festzustellen, ihr Kern ist annähernd rund und mißt durchschnittlich 8 μ Durchmesser. In der Schleimhaut sind zahlreiche tubulöse Drüsen sichtbar. Die *Ringmuskelschicht* ist 50—85 μ breit und besteht aus 46 μ langen und 5 μ breiten Muskelzellen, deren längsovaler Kern eine Größe von 13 bis 15 : 3 μ aufweist. *Zahlreiche mitotische Kernteilungsfiguren in verschiedenen Stadien der Teilung sind hier zu beobachten.* Die Bindegewebslage zwischen der Ring- und der Längsschicht ist schmal, mit nur wenigen, leicht erweiterten Gefäßen. Die *Längsmuskelschicht* ist in Bündel geordnet, deren größte Dickendurchmesser senkrecht zum Uteruscavum gerichtet sind und weist 6 : 5 μ große Zellen mit 4 : 5 μ großen Kernen auf. Die letzteren sind von leicht ovaler, in tangentialer Richtung abgeplatteter Form, von hellem Aussehen und deutlicher Struktur. Das Gewebe ist leicht mit weißen Blutelementen infiltriert, jedoch sind eosinophil-granulierte Leukocyten nicht auffindbar.

Die leicht vergrößerten *Ovarien* zeigen eine beginnende Reifung mehrerer Follikel. Die größten erreichen einen Durchmesser von 500 μ. Daneben sind zahlreiche noch junge Follikel zu beobachten. Die Gefäße sind in Erweiterung begriffen.

Die *Scheide* ist mit mehrschichtigem Plattenepithel ausgekleidet, die obersten Schichten sind im Begriffe sich abzulösen, es ist noch keine Verhornung sichtbar. In der Scheide finden sich fast ausschließlich Leukocyten; mit anderen Worten: das Bild der Scheide am Ende des Proöstrusstadiums.

Schon durch eine einmalige Dosis von 0,5 ccm Schwangerenharn in 24 Stunden werden die Kerne der verschiedenen Schichten in ihrer Größe und Struktur verändert. Die Muskelzellen werden etwas länger und breiter. Am Ovarium ist eine beginnende Reifung der Follikel, aber ohne Blutungen zu beobachten.

Versuch 10. 1 Ratte mit 4mal 0,5 ccm Schwangerenharn in 30 Stunden (vgl. Tabelle 2).

Der Gesamthorndurchmesser solcher Uteri beträgt 1,1 mm, die Wanddicke 300—500 μ, das Lumen ist kleeblattförmig. Die Schleimhaut ist 85—300 μ breit, sie trägt ein 16 μ hohes zylindrisches Epithel, dessen Zellen 11 μ breit sind und mit 6 μ großen runden, blassen Kernen versehen sind. Die Kerne der Schleimhautzellen sind 8 : 4 μ groß, mit deutlichem Chromatingerüst versehen, sie nehmen die Farbstoffe gut an. Die Schleimhautzellen sind polyedrisch, sie besitzen ein helles Protoplasma. In dieser Schicht sind mehrere Uterindrüsen sichtbar. Die *Ringmuskelschicht* hat eine Breite von 40—75 μ, ihre Zellen sind lang ausgezogen, sie messen 53 bis 56 μ Länge auf eine Breite von 6 μ. Die längsovalen Kerne von 13 : 3 μ Größe

sind durchsichtig, mit deutlicher Struktur. Diese letzte Schicht liegt dicht an der *äußeren Längsschicht*. Diese setzt sich aus fast viereckigen Muskelbündeln von 28 bis 50 μ Höhe zusammen. Die Muskelzellen haben eine Größe von 7 : 6 μ, ihre Kerne sind in tangentialer Richtung abgeplattet, 5 : 4 μ groß. Eine leichte Infiltration der Wand mit eosinophilen Leukocyten ist zu beobachten.

Die *Ovarien* zeigen zahlreiche reife Follikel, eine auffallend starke Erweiterung und starke Blutfüllung aller Gefäße.

Das *Scheidenepithel* besteht aus fünf Reihen platter Epithelzellen, die oberste Schicht ist in beginnender Verhornung begriffen: Anfang des Östrusstadiums.

Durch 4 Dosen von 0,5 ccm Schwangerenharn haben sich die Muskelzellen sowohl in der Länge als in der Breite vergrößert. Kernteilungsfiguren haben wir in diesem Fall keine beobachtet. Die Kerne haben sich nicht wesentlich vergrößert. Die Infiltration mit eosinophilen Leukozyten ist deutlicher als im vorhergehenden Versuch.

Versuch 11. 1 Ratte mit 6mal 0,5 ccm Schwangerenharn in 48 Stunden (vgl. Tabelle 2).

Die Horngröße beträgt 1,5 : 1,1 mm. Die Wand mißt 300—600 μ. Die Schleimhaut hat eine Dicke von 250—430 μ, ihre Zellen sind von einem feinmaschigen Bindegewebsnetz umsponnen. Ihre Kerne haben einen mittleren Durchmesser von 8 μ. Das Epithel ist 17 μ hoch, seine Zellen 10 μ breit, ihre Kerne rund, von 8 μ Größe, basalgelegen und blaß. Die *Ringmuskelschicht* zeigt eine Breite von 42 bis 85 μ, sie besteht aus 41—45 μ langen und 5—6 μ breiten spindelförmigen Muskelzellen. Deren Kerne sind 10—15 μ lang und 4—5 μ breit, von ovaler Form und hellerem Aussehen und zeigen ein deutliches Chromatingerüst. Die Bindegewebslage zwischen den zwei Muskelschichten ist schmal, ihre Gefäße leicht erweitert. Die Muskelbündel der *Längsmuskelschicht* sind 28—100 μ breit, sie bestehen aus 10 : 9 μ großen Zellen mit 7 : 6 μ großen Kernen, diese sind von annähernd rundem Querschnitt. *Mitotische Kernteilungsfiguren sind nur in der Ringmuskelschicht auffindbar.* Die Gewebsinfiltration mit eosinophilen Blutelementen ist in diesem Falle deutlich ausgeprägt.

Die *Ovarien* sind vergrößert. Ein großer Teil ihrer Follikel nähert sich dem Reifezustand. Mikroskopisch ist keine Follikelblutung feststellbar, nur eine starke Erweiterung und Blutfüllung der Gefäße. Corpora lutea sind nicht auffindbar.

Die *Scheide* zeigt ein achtschichtiges Plattenepithel, die obersten Schichten sind verhornt, von dieser Hornmembran ragen in die Scheide zottenartige Ansammlungen abgestorbener Epithelzellen. Wir haben es hier mit einem typischen Östrusstadium zu tun.

Unmittelbar nach der letzten Dosis in einem *Zondek-Aschheim*schen Testversuch sehen wir die Gebärmutter in vollem Wachstum begriffen. Die Muskelzellen haben sich vergrößert, sie vermehren sich an Zahl. In den Ovarien ist eine Reifung von Follikeln, doch ohne jegliche Blutung oder Luteinisationsvorgänge zu beobachten.

Zusammenfassung: Die durch Hypophysenvorderlappenhormon erzeugten morphologischen Veränderungen der Gebärmutter sind mit den durch Ovarialhormon erzeugten vollkommen identisch. Der Unterschied in der Wirkung zwischen diesen beiden Stoffen liegt in der Raschheit der Wirkung, insofern als bei dem Ovarialhormon mehrere Tage erforderlich sind, um eine Veränderung der Gebärmutter hervorzurufen, während bei dem Hypophysenvorderlappenhormon wenige Stunden genügen. *Das Hypophysenvorderlappenhormon wirkt auf den Uterusmuskel in gleichem Sinne wie das Ovarialhormon, seine Wirkung ist aber rascher.*

VII. Über eine Zellinfiltration der Uteruswand der Ratte unter der Wirkung von Ovarialhormon.

Es fiel uns bei der Betrachtung unserer Schnitte auf, daß bei denjenigen Ratten, welche längere Zeit hindurch Ovarialhormonpräparate subcutan bekamen, eine starke Infiltration der ganzen Uteruswand mit runden eosinophilen Elementen von 8 μ Durchmesser zu beobachten war (vgl. Abb. 2). Diese besitzen einen mit Hämalaun dunkelblau gefärbten ringförmigen Kern und mit Eosin leuchtend rot, mit Azocarmin G granatrot gefärbte grobkörnige Granulationen, welche die ganze Zelle ausfüllen. Diese Zellen sind mit den eosinophilen Blutelementen der Ratte vollkommen identisch. Sie sind bei den Kontrolltieren nicht oder nur in geringer Zahl auffindbar, während sie bei dem Uterus der behandelten Ratten schon bei schwacher Vergrößerung wie unzählige rote Pünktchen auffallen. Nach *C. Klienberger* schwankt die Zahl der eosinophilen Leukocyten im Rattenblut nach alten Untersuchungen zwischen 2—8%, nach neueren zwischen 0—6½%. Die jüngeren Ratten zeigen eine Schwankungsbreite der Eosinophilen für das Schwanzblut, sowie für das Blut der oberflächlichen Schenkelgefäße von 0—2%, die höheren Zahlen werden erst bei älteren Tieren gefunden. Die von uns selbst angefertigten Abstriche aus dem Schwanzblut ergaben uns eine Menge von ½—1% eosinophiler Elemente. So können die beobachteten Erscheinungen nicht einfach auf eine Blutdurchtränkung des Gewebes zurückgeführt werden; es muß sich also hier um eine im Zusammenhang mit dem Versuche stehende Erscheinung handeln. Bei der Maus haben wir solche Elemente in der Uteruswand nur vereinzelt beobachtet.

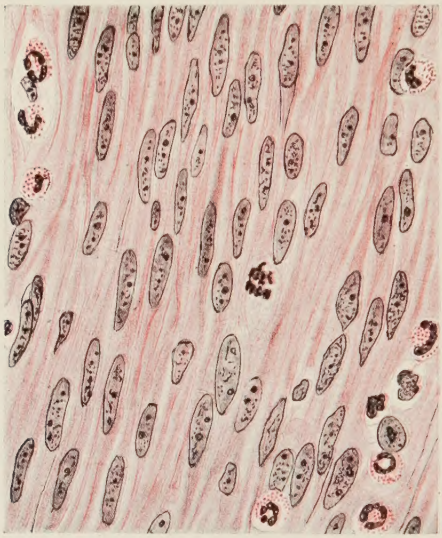

Abb. 2. Versuch 7. Tier 2. Mitose in der Ringmuskelschicht einer mit Ovarialhormon behandelten Ratte. Starke eosinophile Infiltration des umgebenden Gewebes. Vergr.: Zeiß Obj. Imm. 1″/12 n. A. 1, 25. Leitz Zeichen-Ok. 2.

Unserer Auffassung nach bedeutet diese eosinophile Zellinfiltration eine der durch Überschuß von Ovarialhormon hervorgerufenen Erscheinung, gleich wie der Hydrops der Uterushörner eine andere solche Erscheinung darstellt.

VIII. Zusammenfassung.

1. Die schwangere Gebärmutter von Maus und Ratte verhält sich in ihren morphologischen Veränderungen ähnlich wie die menschliche Gebärmutter: nach einer Periode, während welcher die Muskelbündel unter dem Einfluß des durch Hypophysenvorderlappenhormon mobilisierten Ovarialhormons besonders in die Dicke wachsen und sich vermehren, werden die so vorbereiteten Muskelzellen durch das wachsende Ei gedehnt, bis zum Drei- und Mehrfachen ihrer ursprünglichen Länge. Der Kern folgt aber bei dieser Umwandlung der Zelle nicht; nach einer leichten Vergrößerung in allen Dimensionen, vorwiegend aber in der Breite, bleibt sein Wachstum in einer annähernd gleichen Länge wie bei der nicht schwangeren Gebärmutter stehen.

2. Bei der künstlich durch Ovarial- oder Hypophysenvorderlappenhormon erzeugten Vergrößerung der nichtträchtigen Gebärmutter sehen wir die gleichen Vorgänge sich vor unseren Augen abspielen, nur fehlt in diesem Falle, mit Ausnahme der durch einen Hydrops ausgedehnten Uteri, die Dehnungskomponente. Die meßbaren Vergrößerungen stimmen mit denjenigen der schwangeren Gebärmutter überein. Eine deciduale Umwandlung der Schleimhaut ist in solchen Versuchen nicht zu beobachten.

3. Die Geschwindigkeit der Vergrößerung ist nach Anwendung von Hypophysenvorderlappenhormon größer als nach Ovarialhormongaben.

4. Durch große Dosen von Ovarial- oder Hypophysenvorderlappenhormon werden die erwarteten Erscheinungen nicht gesteigert, sondern im Gegenteil weniger deutlich, was wohl auf einem Überschreiten der physiologischen Grenze beruht. In allen unseren Versuchen haben wir mit kleinen, aber oft wiederholten Dosen die besten Erfolge gehabt.

5. Bei der mit Ovarialextrakten behandelten Ratte finden wir immer eine starke Infiltration der ganzen Uteruswand (vorwiegend der Schleimhaut und der Ringmuskelschicht) mit grobgranulierten eosinophilen Leukocyten. Sie darf wohl als Ausdruck einer übermäßigen Ovarialwirkung betrachtet werden.

Es sei noch hier zum Schlusse Herrn Prof. *R. Rößle* für seine wertvollen Ratschläge und speziell den Herren Dr. *Demole* und Dr. *Reinert* aus dem pharmakologischen Laboratorium der Firma F. Hoffmann La Roche & Co. A.G. für ihre liebenswürdige Unterstützung bei meiner Arbeit mein verbindlichster Dank ausgesprochen.

Nachtrag.

Nach Abschluß unserer Arbeit werden wir auf eine Mitteilung von *H. Stieve* an der 38. Versammlung der Anatomischen Gesellschaft in Tübingen im April 1929 aufmerksam gemacht. Eine ausführliche Darstellung seiner Untersuchungen finden wir in dem 2. Heft des 17. Bandes der Zeitschrift für mikroskopisch-anatomische Forschung.

Unsere Untersuchungen erlauben uns vorläufig nicht, bei der Maus und der Ratte die Meinung *Stieves* zu bestätigen, daß beim Menschen neue Muskelzellen (er nennt sie Ergänzungsmuskelzellen) *nur* aus Zellen des Bindegewebes (Histiocyten, Adventitialzellen, Lymphocyten und große Fibrocyten) und *nicht durch Muskelzellenteilung* entstehen; denn wir haben bei unseren Untersuchungen sowohl bei schwangeren Mäusen im Anfang der Gravidität als bei harmazonisch hervorgerufenen Gebärmuttervergrößerungen zahlreiche mitotische Kernteilungsfiguren an Muskelzellen beobachten können, dies sowohl in Hämalaun-Eosinpräparaten als in den nach der „Azan"-Methode behandelten Schnitten. Wir haben allerdings an senkrecht zum Lumen gerichteten Schnitten gearbeitet, während *Stieve* an parallel zur Oberfläche gerichteten Schnitten seine Beobachtungen anstellte.

Mit seiner Ansicht, daß die Muskelkerne sich während der Gravidität nicht vergrößern, stimmen unsere Versuche überein.

IX. Literaturverzeichnis.

Ahlfeld: Lehrbuch der Geburtshilfe. 2. Aufl. — *Allen, E.:* Amer. J. Anat. **30**, 297 (1922). — *Allen* u. *E. A. Doisy:* J. amer. med. Assoc. **81**, 819 (1923). *Aschheim, S.:* Zbl. Gynäk. **1921**, 1. — Z. ärztl. Fortbildg **26**, 1 (1929). — *Aschheim S.* u. *B. Zondek:* Klin. Wschr. **1927**, Nr 28, S. 1322.; **1928**, Nr 30, 1404. — *Bayer, H.:* Vorlesungen über allgemeine Geburtshilfe. Bd. 1. 1908. — *Bellerby, C. W.:* Lancet **1928**, June 9. No 5476, 1168. — *Berblinger, W.:* Klin. Wschr. **1928**, 36/37. — *Blotevogel, W.:* Anat. Anz. **66**. Erg., H. 31—38 (1928). — *Brouha, L.:* C. r. Soc. Biol. Paris **98**, No 19, 43 (1928). — *Brouha, L., H. Hinglais, H. Simmonnet:* C. r. Soc. Biol. Paris **99**, No 31, 1484 (1928). — *Brouha, L.* u. *H. Simonnet:* C. r. Soc. Biol. Paris **101**, No 19, 366 (1929). — Brux. méd. **17**. juillet 1927, 1194. — *Brouha, L.:* u. *Simonnet* u. *A. Mayer:* C. r. Soc. Biol. **96**, No 6, 1275 (1927). — *Ebner, V. v.:* Siehe *Köllikers* Gewebelehre. — *Evans, H. M.* u. *J. A. Long:* Proc. Acad. natur. Sci. Philad. 8, 38 (1922). Handbuch der inneren Sekretion (Sonderdruck) 144. — *Faust, Ed. S.:* Schweiz. med. Wschr. **1925**, **55**, Nr 25, 575. — *Gsell-Busse, M. A.:* Pflügers Arch. **219**, H. 5/6. — *Halban, J.:* Münch. med. Wschr. **1921**, Nr 41, 1314. — *Halban-Seitz:* Biologie und Pathologie des Weibes. Bd. 1, S. 462. — *Hett, J.:* Handbuch der biologischen Arbeitsmethoden von *E. Abderhalden.* **3**, B, Abt. 5, 679—778 (1928). — *Jaffé, R.:* Frankf. Z. Path. **33**, H. 3, 458—470 (1926). — *Knaus, H.:* Münch. med. Wschr. **1928**, Nr 13, 553; **1929**, Nr 10, 404. — *Klienberger, C.:* Die Blutmorphologie der Laboratoriumstiere. 2. Aufl. Leipzig 1927. — *Kölliker, A.:* Gewebelehre *(V. v. Ebner)* Bd. 3. — *Koose:* Zbl. Bakter. Orig. **106**, 410 (1928). — *Laqueur, E.:* Klin. Wschr. **6**, Nr 9 (1927). — *Laqueur, E., E. Boschardt* u. *de S. E. Jongh:* Roux' Arch. **112**, 350. — *Mouzon, J.:* Presse méd. **1927**, No 77, 1167. — *Siegmund, H.:* Zbl. Gynäk. **52**, Nr 19 (1928). — *Smith, P. E.* u. *I. P.:* Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **20**, 51. 15. Oktober 1922. — Endocrinology 4. Juli 1923, 579. — *Stieve, H.:* Z. mikr.-anat. Forschg **6**, 351 (1926); **14**, H. 3, 4 (1928); **17**, 371 (1929). — Erg.-H. z. Anat. Anz. **67** (1929). — *Stockard* u. *Papanicolaou:* Amer. J. Anat. **22**, 225 (1927). *Stoeckel:* Lehrbuch der Geburtshilfe. 2. Aufl. — *Strassmann, P.:* Med. Klin. **25**, Nr 9/10 (1928). — *Walker, A. T.:* Amer. J. Physiol. **74**, Nr 2, 249 (1925). — *Zondek, B.:* Klin. Wschr. **1925**, Nr 29, 1389; **5**, Nr 27 u. 33 (1926). — Med. Klin. **1927**, Nr 13, 463. *Zondek, B.* u. *A. Aschheim:* Klin. Wschr. **1927**, Nr 6, 248; **1928**, Nr 18, 831. — Z. Gynäk. **90** (1926). — Arch. Gynäk. **127**, H. 1 (1925); **130**, H. 1 (1927); **132** (1927). *Zondek* u. *H. Bernhardt:* Klin. Wschr. **4**, Nr 42.